Lane Medical Library

Aus der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. U. Friedemann)

Experimentelle Beiträge zur Frage des Diphtherietoxinnachweises im menschlichen Blutserum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Erich Neumann

aus Spandau (Berlin)

Tag der Promotion: 2. 12. 1929

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29.

73

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich

Referent: Prof. Dr. Friedemann
Korreferent: Prof. Dr. His

Herrn Professor Dr. U. Friedemann
ergebenst gewidmet

Sonderabdruck aus dem Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. CXXV. 1929.
Herausgegeben von J. v. Bókay, A. Czerny, E. Feer und E. Moro.
Verlag von S. Karger in Berlin NW 6.

V.

(Aus der Infektionsabteilung des *Rudolf-Virchow*-Krankenhauses zu Berlin [Dirig. Arzt: Prof. Dr. *U. Friedemann*].)

Experimentelle Beiträge zur Frage des Diphtherietoxinnachweises im menschlichen Blutserum.

Von

ERICH NEUMANN, Berlin.

Die während der Jahre 1926 und 1927 in Berlin beobachteten Diphtherie-Epidemien zeichneten sich durch gesteigerte Bösartigkeit aus (vgl. *Finkelstein-Königsberger, Deicher-Agulnik, Deicher, Reye*). Besonders im Sommer 1927 machte sich ein starker Anstieg der Letalitätsziffer bemerkbar. Eine Statistik aus der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses ergibt an Todesfällen in diesem Jahre:

April	von	33	Aufnahmen	=	6	(entspr. 18%)
Mai	„	36	„	=	9	(„ 25%)
Juni	„	29	„	=	8	(„ 27%)
Juli	„	27	„	=	8	(„ 29%)
August	„	33	„	=	12	(„ 36%)
September	„	25	„	=	3	(„ 12%)
Oktober	„	38	„	=	3	(„ 8%)

(von bakteriologisch und klinisch sicheren Diphtherien!)

Da sämtliche Fälle mit Diphtherieheilserum (gewöhnlich 5000—40000 A. E., vgl. zum Stand der Serumtherapie Literatur unter *Friedemann*) in den ersten Krankheitstagen behandelt wurden, viele von ihnen aber schon *vor* der Behandlung als schwerste Zustände imponierten, so war auf eine ungewöhnlich starke und stürmische Toxinbildung zu schließen (vgl. *Mac-Conkey*, aber auch *Szontagh*!).

Unter diesen Umständen wurde wieder die Frage aufgeworfen, ob es denn nicht möglich wäre, im Blute der Kranken direkt das Diphtherietoxin, vielleicht sogar entsprechend der Schwere der Krankheit quantitativ meßbar, nachzuweisen und dann weiterhin die wechselseitigen Beziehungen von Toxin und Antitoxin im Blute festzustellen. Das Studium der Literatur zeigt, daß die Immunitätsforschung noch immer überein-

stimmender Versuchsresultate, wie sie Untersuchungen im Sinne der eben angestellten Betrachtung ergeben müßten, entbehrt. Überhaupt sind trotz der grundlegenden Bedeutung solcher Versuche verhältnismäßig wenige experimentelle Studien unternommen worden.

Als erster das Diphtherietoxin im Blute Lebender nachgewiesen zu haben, behauptet *A. Uffenheimer*. Er hat nach subkutanen Injektionen (0,1—0,3 ccm Serum Diphtheriekranker unter die Meerschweinchenhaut) ein typisches Ödem, manchmal mit Hämorrhagien durchsetzt, entstehen sehen. Das Ödem soll sich nicht gebildet haben nach Injektionen von Seren Gesunder oder anderer Patienten. Bei 14 echten Diphtheriefällen hat der Tierversuch 6 sicher positive, 4 sicher negative und 4 zweifelhafte Reaktionen gezeigt (1906).

C. Fränkel berichtet über das gleiche Experiment an 23 Tieren mit negativem Resultat (1907).

Eine zweite Versuchsreihe *Uffenheimers* mit 25 Patientenseren weist 9mal positives Resultat auf. Von dem 25. Patientenserum (mit stark positiver Reaktion) hat *Uffenheimer* die gleiche Menge zusammen mit ½ ccm Höchster Behring-Heilserum einem 26. Tier injiziert und keine Giftwirkung mehr gefunden.

Aaser (Christiania) hat auf Grund der von *Römer* gefundenen Tatsache, daß noch $^1/_{250}$—$^1/_{500}$ der tödlichen Dosis Diphtheriegifts bei intrakutaner Injektion eine kleine Nekrose in der Meerschweinchenhaut erzeugt, die Intrakutaninjektion zum Nachweis der mutmaßlich winzigen Mengen Toxins in dem Serum der Patienten herangezogen. Er berichtet über 2 gelungene Versuche. Das Serum von 2 unbehandelten Diphtheriepatienten erzeugte nach Intrakutaninjektion beim Meerschweinchen eine Nekrose in der Haut. Dagegen hat er mit dem Serum eines bereits mit 4000 A.E. Diphtherieheilserum behandelten Kranken keinerlei Reaktion hervorrufen können.

Die Möglichkeit des direkten Nachweises von Toxin im Blute überhaupt bestreitet *W. Beyer*. Er entnahm Blutproben gewisse Zeit nach der Heilseruminjektion und schloß aus dem noch vorhandenen Antitoxin auf den Verbrauch durch Toxin. Er konnte immer nur äußerst geringe, meistens sogar keine Antitoxinverminderung feststellen.

Gegen seine Berechnungen haben *Harriehausen* und *Wirth* Einspruch erhoben und selbst eingehende Experimente unternommen. Sie haben mit 12 Patientenseren durch Intrakutan-

injektion am Meerschweinchen jedesmal, in 10 Fällen postdiphtherischer Lähmung auch 5mal Nekrosen erzeugt. Die Patientenseren sollen nach Zusatz von Antitoxin ihre nekrotisierenden Eigenschaften verloren haben, nicht aber durch Mischen mit physiologischer Kochsalzlösung. Als Kontrolle haben sie Seren von 8 Normalen und von Masern-, Keuchhusten-, Scharlach-, Tuberkulose-, Chorea-, Poliomyelitiskranken verwandt, ferner von 3 Varizellen- und 1 Meningitisfall (M. epidemica). Nur die letzten Seren sollen Nekrosen ergeben haben, die sich aber durch Diphtherieantitoxin nicht aufheben ließen. Übrigens sollen diese „Varizellen- und Meningitisnekrosen" auch etwas anderes Aussehen gezeigt haben als die üblichen „Diphtherienekrosen". Somit schien der Nachweis von spezifischem Toxin im Blute Diphtheriekranker gelungen zu sein.

Herr Prof. *U. Friedemann* hielt die schwer toxischen Fälle der Berliner Diphtherie-Epidemie 1927 für sehr geeignet zu vergleichenden Studien unter eingehenderer Berücksichtigung von verschiedenen Kontrollseren, als es bei den bisherigen Versuchen der Fall war. Auf der von ihm dirigierten Infektionsabteilung des Virchow-Krankenhauses habe ich auf seine Anregung hin die nachfolgend geschilderten Experimente an 108 Meerschweinchen unternommen.

Was die allgemeine Versuchstechnik angeht, so seien einige wichtige Tatsachen vorausgeschickt. Ich habe auch die Römersche Methode benutzt. Selbstverständlich eignen sich nur gesunde und bisher unbenutzte Tiere zu Versuchszwecken. Sind die Meerschweinchen schon einmal mit menschlichem Serum behandelt worden, so bleiben Anaphylaxie-Erscheinungen bei wiederholter intrakutaner Injektion nicht aus. Ich habe die merkwürdige Erscheinung beobachtet, daß viele Meerschweinchen die wiederholte Intrakutaninjektion von menschlichem Serum nicht lange überleben. Anaphylaxie-Erscheinungen machen sich gewöhnlich einen Tag nach der Injektion darin bemerkbar, daß die Tiere langsamere und zitternde Bewegungen machen oder träge und dösig in der Käfigecke hocken. Sie zeigen dabei rötlich geschwollene Augenlider und stark ödematöse, gerötete Bauchhaut. Meistens 2 Tage, spätestens 3mal 24 Stunden nach der wiederholten Injektion habe ich sie dann tot im Käfig aufgefunden. Einen Schock habe ich nicht beobachten können. Wenn man nur Diphtherietoxin der Löffler-Kulturen injiziert, sollen die Tiere eventuell nach gewisser Ruhezeit wiederholt benutzt werden können.

Daß gewisse Tierserien unter Umständen auch auffallend wenig empfindlich gegen Diphtherietoxin sind, betonen *Schick, v. Gröer* und *Kassowitz*. Nach Injektionen von 0,1 ccm Serum haben meine Tiere im Spätherbst, Winter und Frühjahr fast nicht mehr reagiert, so daß der Jahreszeit eine bedeutende Rolle in bezug auf Reaktionsfähigkeit der Meerschweinchen zugeschrieben werden muß, was letztgenannte Autoren bereits für Diphtherietoxin festgestellt haben. Eine bessere Reaktionsfähigkeit haben meine Tiere auch kaum gewonnen, nachdem der Stall als mutmaßlich zu kalter Aufenthaltsort mit wärmeren Räumen vertauscht worden ist. Übrigens habe ich auch ein Kaninchen (besonders bei der Injektion von Luetikerseren) benutzt, dessen Haut aber viel weniger reagiert hat als die der Meerschweinchen.

Als sehr wesentlich für den Ausfall der Reaktionen haben sich Größe, Farbe, Felldicke der Versuchstiere erwiesen. Ich habe mit hell- und einfarbigen Meerschweinchen von zirka 500—700 g Gewicht, deren Bauchhaut unsere Oberlider an Stärke wenig übertrifft, die besten Resultate gewonnen. Tiere vom Gewicht 400 g und weniger haben eine zu zarte Haut, in der die einzelnen Injektionen anscheinend durch bessere Diffundierbarkeit ineinander verschwimmen. Über 800 g schwere Tiere hingegen haben eine unserem Handrücken entsprechende Hautdicke, die manchmal gar keine Reaktion zeigt.

Ich habe die Haare der Injektionsfläche stets ausgerupft, was nur bei kurz gewachsenen Haaren (auch der Rosettenmeerschweinchen zum Beispiel) Schwierigkeiten macht. Da die Tiere dabei lebhaft um sich beißen und kratzen, wird das für Tierexperimente übliche Haarentfernungsmittel Kalziumhydrosulfid (angefeuchtet und als teigige Masse aufgetragen, nach einigen Minuten abgewaschen) nicht zu umgehen sein. Das Rasieren ist schwieriger, und die Haare wachsen schnell nach.

Zur Säuberung der Hautpartien habe ich Äther oder Benzin, auch etwas Brennspiritus benutzt und erst nach dem Verschwinden des durch das Abreiben entstandenen Erythems injiziert. Die Tiere müssen dabei natürlich absolut fest liegen, weshalb man sie am besten auf die zu Tierexperimenten üblichen Rahmen mit Kopfhalter spannt. Während der ganzen Prozedur fallen die Meerschweinchen leicht in minutenlang anhaltende Katalepsie und reagieren nicht mehr auf Einstich der Kanülen.

Die zu injizierenden Flüssigkeiten sind steril gewonnen und aufbewahrt, die Instrumente (1 ccm Rekordspritze, tadellos

schließender Kolben, möglichst feine, rostfreie, scharfe Kanülen!) vor jedesmaligem Gebrauch ausgekocht worden. Zu Kontrollzwecken habe ich stets physiologische Kochsalzlösung (bis zu 0,3 ccm) injiziert, die niemals die geringste Reaktion hervorgerufen hat. Die Befürchtung, daß durch erhöhte Spannung der Injektionsstelle beim Hineinpressen von mehr als 0,1 ccm eine ziemlich fünfpfennigstückgroße Hautpartie, ihrer Haupternährungsmöglichkeit beraubt, sowieso nekrotisch werden muß, ist somit hinfällig; außerdem haben dies besondere Versuche ergeben: Injektion von Normalseren bis zu 0,5 ccm intrakutan ohne Nekrosenbildung!! Vgl. auch Tabelle 4, wo vermerkt ist, daß 0,2 ccm Serum oft starke Nekrose ergibt, 0,2 ccm Patientenserum + 0,1 ccm Heilserum = 0,3 ccm manchmal gar nicht mehr.

Die notwendigen Blutmengen habe ich wie üblich der gestauten Kubitalvene entnommen. Da die Seren nach längerem Stehen im Eisschrank ihre Wirkung verlieren (vgl. *Harriehausen* und *Wirth*), so habe ich das Blut nach Entnahme möglichst immer bei Zimmertemperatur bis zur Gerinnung aufbewahrt und dann zentrifugiert, später jedoch bis zur Abscheidung des klaren Serums vom Blutkuchen im warmen Zimmer stehen lassen und dann ohne Zentrifugieren sofort benutzen können. *Lumière* und *Conturier* betonen, daß die Reaktion ein und desselben Serums — allerdings bei intravenöser Injektion — verschieden ausfallen kann, je nach den äußeren Umständen, unter denen das Blut zur Gerinnung kam. Sie beobachteten Reaktionsänderungen nach verschiedenen Temperatureinflüssen, ferner nach Luftdruckschwankungen und Kohlensäuregehaltsänderungen.

Da auch schon *Harriehausen* und *Wirth* darauf hingewiesen haben, daß die nekrotisierenden Eigenschaften verloren gehen, wenn das Serum längere Zeit stand, und da sie des öfteren beobachtet haben, daß die nekrotisierenden Eigenschaften manchmal schon nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank sich nicht mehr als wirksam erwiesen, so habe ich mich bemüht, alle meine Seren sofort nach der Abscheidung vom Blutkuchen zu injizieren. Leider kann man diesen Grundsatz nicht immer durchführen, da bei Massenuntersuchungen oder wegen Blutentnahme auf verschiedenen Stationen ein einheitlicher Zeitpunkt nicht durchführbar ist. Ich habe immer zunächst 0,1 ccm gespritzt, jedoch später wegen der schon erwähnten Abschwächung der Reaktionen 0,2 ccm genommen, was ich auch für

weitere Versuche festhalten werde. Denn außerdem werden oft einige Tropfen von dem Injektat zurückgepreßt, und bei 0,2 ccm fällt ein Tropfen Verlust schließlich nicht so sehr ins Gewicht. Manche Experimentatoren haben das Zurückfließen von Flüssigkeit durch den Stichkanal verhindert durch Überkleben mit einem feinen Kollodiumhäutchen; andere empfehlen, die Quaddel einige Sekunden sanft zusammenzudrücken, ohne jedoch das Ödem durch Massieren zu verteilen. Die Intrakutaninjektion wird wie beim Menschen gehandhabt. Man hat beim Durchfahren der Haut immer den Eindruck eines leichten Widerstandes, wenn man die Nadel ganz flach etwa 3 mm einführt.

Ein leichter Druck muß bekanntlich während des Injizierens überwunden werden: Kommt man versehentlich bis in die lockere Subkutis, so muß die Injektion an einer anderen Stelle nochmals versucht werden. Ein deutlich palpables linsengroßes Ödem zeigt die gelungene Intrakutaninjektion an und verschwindet im Laufe der nächsten Stunde. Am nächsten Tage tritt dann eine Reaktion ein.

Die seitlichen Partien haben eine dickere Haut als die mittlere Bauchfläche und sind auch häufig pigmentiert, was eine einwandfreie Bewertung der Reaktionsform stört. So eignet sich eine Fläche von etwa 6mal 13 qcm Format, auf der 9—12 Injektionen Platz finden dürften. Ich habe mich zunächst nach den bisherigen Experimentatoren gerichtet, die gewöhnlich 6—8 Injektionen pro Tier gesetzt haben. Später erst habe ich die Injektionsstellen näher aneinander gerückt zugunsten einer größeren Ausnutzungsmöglichkeit. Beispielsweise werden bei 12 Injektionen 3 Längsreihen (rechte, linke Bauchhälfte und median) mit je 4 Quaddeln zu besetzen sein, so daß in diesem Falle eine regelmäßige Anordnung von 3 senkrechten oder 4 wagerechten Quaddelreihen entsteht. Da häufig die Injektionsstellen durch nachträgliche Hautspannungen verzogen werden oder womöglich gar nicht reagieren, habe ich sie zwecks späterer Rekognoszierung mit Tintenstrichen markiert. Selten einmal kann man ein kleines Blutgefäß in der Bauchhaut anstechen, was späterhin Reaktionen vortäuscht oder verändert. Häufiger beißen sich die Tiere gegenseitig oder kratzen sich selbst an den Injektionsstellen, was eine einwandfreie Beurteilung ebenfalls hinfällig macht. Einen Verband gürtelartig um das Tier zu legen, hat sich nicht bewährt, weil das Meerschweinchen unnütz wild

gemacht wird. Sicherheitshalber habe ich von jedem Injektionsmittel 2—3 Quaddeln gesetzt.

Die von den bisherigen Experimentatoren, speziell *Harriehausen* und *Wirth*, beobachteten Reaktionen und die dafür üblichen Abkürzungen mögen noch einmal angeführt werden — etwas ausführlicher, weil ich charakteristische Abweichungen gefunden habe.

Die häufigsten Reaktionen, die auch ich bei vielen Intrakutaninjektionen, besonders mit Serum Diphtheriekranker, gefunden habe, sind folgende:

Gewöhnlich kann man einen Tag nach der Injektion an der betreffenden Stelle ein Infiltrat (i = linsengroß, J = bohnengroß, J! = pflaumenkerngroß) und eine Rötung oder Blaufärbung bemerken (r = hellrot, R = dunkelrot, blr = bläulichrot, BlR = dunkelblaurot); i, r, blr entwickeln sich dann fast nie weiter, während J, R, Blr bald in der Mitte eine Nekrose zeigt: (n = hirsekorngroß, N = linsengroß, N! = bohnengroß.) Das Ganze sieht dann kokardenähnlich aus: rundes scharf begrenztes Infiltrat mit rotem Hof und Nekrose in der Mitte. Noch einen Tag später hat sich meistens Schorf gebildet (rs = roter kleiner Schorf, GS = großer gelber Schorf), der sich in den nächsten Tagen vergrößert, allmählich abhebt und schließlich unter Zurücklassung eines kraterähnlichen Gebildes, nämlich eines Hautdefektes mit infiltriertem Wall, abstößt. Es bleibt dann ein (nach Sekundärinfektion schmierig eitrig belegtes Geschwür zurück (u, U, U!). Seltener entsteht frühzeitig eine strahlige Narbe. Ob sich eine Injektionsstelle zu kleiner oder großer Nekrose entwickeln wird, kann man häufig schon am ersten Tag nach der Injektion entscheiden. Die meisten Stellen zeigen dann nämlich schon ein stärkeres Infiltrat und eine intensivere Farbe (J, Bl R), manchmal schon außerdem Nekrose (J, Bl R, N).

Die Toxinverdünnungen (z. B. $^1/_{10}$ M. L. = $^1/_{10}$ der für ein Meerschweinchen von mittlerem Gewicht tödlichen Dosis) wirken, was die bisher genannten Autoren gar nicht hervorheben, ganz anders. Die eben geschilderten linsenartigen Infiltrate mit scharfer kreisrunder Begrenzung habe ich nie nach Injektion von Toxinverdünnungen gesehen. Sie zeigen im Gegensatz dazu sowohl Rötung und Infiltrat als auch Nekrosen und Schorfe in unregelmäßig gezackter Form von ekzemartigem Aussehen. Daß alle diese Reaktionen zu anderen Jahreszeiten anders ausfallen können, möchte ich jetzt gleich

erwähnen: Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Empfindlichkeit der Versuchstiere ab Oktober und November geringer wird gegenüber den Injektionen von Diphtherietoxin und auch menschlichem Serum. Ich habe bei den Versuchen ab November stets 0,2 ccm Serum intrakutan injiziert.

Bei der gebotenen Kürze muß ich auf die ausführliche Wiedergabe meiner Protokolle verzichten und werde zu den Abkürzungen die Zahl der Tage als Index hinzufügen, die die Reaktion zu ihrer Bildung beansprucht hat, so daß also J, Rbl, N(2) bedeutet: nach 2mal 24 Stunden bohnengroßes Infiltrat von intensiv blauroter Farbe mit großer Nekrose in der Mitte.

Ich habe zunächst die Injektionsmethode an verschieden großen Tieren an verschiedenen Hautpartien geübt, um dann mit dem klassischen Römerschen Versuch zu beginnen, zwecks Prüfung der 3 Testgifte des Laboratoriums unserer Infektionsabteilung. Das brauchbarste habe ich dann zu Kontrollzwecken weiterbenutzt.

Die Injektion von $^1/_{10}$, $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{200}$, $^1/_{500}$ M. L. der 3 Toxine ergab folgende Resultate:

1. Für Gift I (Dosis M. L. 0,002) Dosis M. n. = 0,00002 = $^1/_{100}$. (Dosis M. n. = kleinste nekrosemachende Dosis.)

2. Für Gift II (Dosis M. L. 0,003) Dosis M. n. = 0,00003 = $^1/_{100}$.

3. Für Gift III (Dosis M. L. 0,005) D. M. n. = 0,000025 = $^1/_{200}$.

Toxin III (D. M. L. 0,005) habe ich als brauchbarstes weiterhin zu Kontrollzwecken benutzt.

Dieser von mir oft wiederholte Römersche Versuch gelingt — wie erwähnt — nicht mehr typisch in der späteren Jahreszeit: nach meinen Beobachtungen geht vom Spätherbst bis zum Frühjahr die Infiltratbildung fast ganz verloren, nur Rötung zeigt sich noch und gewöhnlich ein diffuses Ödem der Bauchhaut (— R, Ö!!) am nächsten oder übernächsten Tage.

Die Nekrosen und Schorfe beanspruchen zu ihrer Bildung dann etwa 3 Tage. Im Winter reagierten meine Tiere auf Injektionen von weniger als $^1/_{10}$ M. L. überhaupt nicht mehr.

Es folgen nun Versuche mit Patientenseren, zunächst Experimente mit geeigneten Diphtheriefällen. Dabei bedeutet unter Rubrik „Bemerkungen“:

A = Versuch = Blutentnahme *vor* Behandlung der Patienten,

B = Versuch = Blutentnahme *nach* Heilseruminjektion.

Tabelle 1.

I. Diphtherie, akute Fälle.

Nr.	Patienten	Reaktion	Bemerkungen
1	Herbert Cl., 11½ Jahre, Diphtheria gravis. Beginn der Krankheit 28. 7., Aufnahme am selben Tage. Befund: mittelmäßiger E. Z., starke Blässe, Halsdrüsenschwellung, starke gelbweiße Beläge auf beiden Tonsillen, nekrotische Gaumenbögen; mäßige Febris continua. Bazillenbefund: Nase + Rachen + Behandlung: 28. u. 29. je 20000 A. E. (Heilserum Ruete-Enoch 1000fach.) 30. 7. und 1. 8. je 2000 A. E. Blutentnahme: 2. 8. bei 37° K. T. Langsame Genesung.	J! R. N! (2)	B=Versuch
2	Alfred L., 11½ Jahr, Di. gravis, Beginn 26. 7. Aufnahme 27. 7., mit Blässe, Halsdrüsenschwellung, starken Belägen, geringem Fieber. Bazillenbefund: R. + Behandlung: 27. 7. 40000 A. E. Behring 500fach, 28. 7. usw. täglich 2000 A. E. (insgesamt 64000 A. E.). Blutentnahme: 2. 8. bei 37° K. T. Exitus 8. 8.	J! R. N! (2)	B=Versuch
3	Hilde F., 9 Jahre, Beginn 2. 8. Aufnahme 5. 8. Bazillenbefund: Nase +. Behandlung: 5. 8. mit 40000 A. E. und 50 ccm Streptokokkenheilserum, weiterhin täglich 2000 A. E., 5. 8. und 6. 8. K. T. = 38°. Blutentnahme: 5. 8. Exitus 14. 8.	J, R, n (1) N! (3)	A=Versuch
4	Dieselbe, Blutentnahme nach Beginn der Behandlung am 6. 8.	J, R n, (1) N! (2)	B=Versuch
5	Alfred Sch., 6 Jahre, Di. gravis. Bazillenbefund N. + R. + glasig gelatinöse Beläge. Beginn 12. 8., Aufnahme 13. 8. Ther. 30000 A. E. Ruete-Enoch. Blutentnahme 14. 8. bei 38°, danach lytische Entfieberung. Exitus 2. 9.	N! (2)	B=Versuch
6	Margarete Kl., 12 Jahre, Di. gravis. Beginn 15. 8., Aufnahme 17. 8. Bezillenbefund N. + R. + Febris continua, Ther. 17. 8. 40000 A. E. Ruete-Enoch.; allmähl. Genesung. Ende August: postdiphth. Lähmungen, Mitte Oktob. gebessert entlassen. Blutentnahme 17. 8., einige Stunden nach der Heilseruminjektion bei 38,5° K. T. Die Beläge gingen bis auf den harten Gaumen.	i, r (2)	B=Versuch
7	Johanna Pf., 17 Jahre, Di. gravis. Beginn 30. 8. Aufnahme 1. 9., gelblich weiße Beläge auf beiden Tonsillen, mäßige Febris continua. Bazillenbefund N.+ R.+. Behandl. 20000 A. E. Ruete-Enoch. Gebessert entlassen 8. 10.	J, Rbl, N (1)	B=Versuch
8	Paul L., 5 Jahre, mittelschwere Diphtherie. Aufnahme 3. 9.; N. + R. +. Behandlung 6000 A. E. Blutentnahme 5. 9., Entfieberung 7. 9., am 1. 10. Scarlatina, schließlich gebessert entlassen.	N (2)	B=Versuch
9	Paul K , 7 Jahre, Di. gravis. Beginn 18. 9., Aufnahme 20. 9., mit Blässe, starken Belägen. Bazillenbefund N. + R. +. Febris continua. Blutentnahme 22. 9. Ther. 20. 9. Ruete-Enoch 20000 A. E., 22. 9. Behring 2000 A. E. 24. 9. Behring 2000 A. E. usw., bis 1. 10., allmähliche Besserung, mit Bazillen entlassen.	i, r, s (2)	B=Versuch

Tabelle 1 (Fortsetzung).

I. Diphtherie, akute Fälle.

Nr.	Patienten	Reaktion	Bemerkungen
10	Johanna G., 13 Jahre, leichte Diphtherie, N. + R. +, Febris continua. Aufnahme 9. 10., Behandlung 9. und 10. 10. je 10000 A. E. Ab 11. 10. keine Temparaturen mehr, baldige Genesung. Blutentnahme 9. 10., einige Zeit nach der Injektion.	—	B = Versuch
11	Dieselbe, Blutentnahme 11. 10.	—	B = Versuch
12	Hildegard G., 14 Jahre, weiße flächenhafte Beläge auf beiden Tonsillen. Bazillenbefund R. +. Blutentnahme vor der Injektion von 10000 A. E. Ruete-Enoch 1000fach. K. T. sinkt noch am selben Tage von 40 auf 38°. Patientin ist am 25. 10. fieberfrei, gebessert entlassen am 18. 11.	i, R, n (2)	A = Versuch
13	Hildegard K., 13 Jahre, Di. gravis. Beginn 21. 10. Aufnahme 26. 10. mit weißen flächenhaften Belägen auf beiden Tonsillen. Ther. 80000 A. E. Kopenhagener Heilserum. Dabei K. T. 38°, ab 27. 10. Entfieberung. Blutentnahme vor Heilseruminjektion am 26. 10.	r (1)	A = Versuch
14	Rudi L., 7 Jahre. Beginn 24. 10. Aufnahme 27. 10. Blutentnahme vor Injektion von 10000 A. E. Bazillenbefund R. +.	i, r (2)	A = Versuch
15	Ehrenfried, D., 11 Jahre, Di. gravis. N. + R. +. Blutentnahme 4. 11. = 4. Krankheitstag vor Injektion von 40000 A. E. Ruete-Enoch bei K. T. 39°. Langsame Genesung.	n (2)	A = Versuch
	II. Lähmungen.		
16	Günther Tr., 15 Jahre, Di. gravis. Ende Juni behandelt mit 20000 A. E. Ruete-Enoch; jetzt (August) unsicherer Gang, Gaumensegellähmung. Blutentnahme 29. 8., gebessert entlassen 13. 9.	J! N! (2)	B = Versuch
17	Horst B., 7 Jahre, angeblich nach leichter Mandelentzündung unsicherer Gang, Doppeltsehen, verwaschene Sprache; keine Beläge mehr, Bazillenbefund negativ, leichte Temperaturen. Blutentnahme bei Aufnahme vor Seruminjektion 26. 10. (10000 A. E. Behring 1000fach), gebessert entlassen 5. 12.	N (2)	A = Versuch
18	Derselbe, 1 Tag später	n (2)	B = Versuch
	III. Rekonvaleszenz.		
19	Herbert Cl. (1. Tabelle Nr. 1). Blutentnahme beim erstmaligen Aufstehen am 29. 8.	J! N! (2)	B = Versuch
	IV. Leichenblut.		
20	Herzblut eines an Diphtherie verstorbenen sechsjährigen Kindes; Serum gewonnen durch halbstündiges Zentrifugieren am 4. 9.	i, Rbl, n (1)	—

(Sämtliche Heilseren wurden den Patienten intramuskulär injiziert.)

Was die Ergebnisse der ersten Untersuchungen angeht, so bestätigen sie scheinbar die Resultate von *Harriehausen* und *Wirth*. Gegen die Deutung, welche diese Autoren ihren Versuchen geben, erheben sich jedoch auf Grund meiner eigenen Experimente berechtigte Zweifel. Zunächst ist es höchst merkwürdig, daß auch die Seren von Patienten, die mit großen Dosen Antitoxin behandelt worden waren, noch Nekrosen verursacht haben, was mit der Annahme freikreisenden Toxins schwer vereinbar ist. Es ist ferner sehr bemerkenswert, daß ich noch weit bis in die Rekonvaleszenz hinein mit dem Serum Nekrosen erzeugen konnte. Wenn in dieser Hinsicht auch meine Experimente mit Versuchen von *Harriehausen* und *Wirth* übereinstimmen, so erwecken sie doch den Verdacht, daß die nekrotisierende Wirkung der Seren nicht auf ihren Gehalt an Diphtherietoxin zurückzuführen ist. In diesem Zweifel könnte man bestärkt werden durch das Aussehen der *Toxinnekrosen* (im Römerschen Versuch), die sich in deutlicher Weise von jenen unterscheiden. Allerdings mag ja der Unterschied der Toxin- und Serumnekrosen auch auf der verschiedenen Viskosität der Toxinlösung und anderseits des Serums beruhen, und sicherlich spielen auch die vielen andern Bestandteile des Serums eine gewisse Rolle. Bei dem Versuch, gewissermaßen künstliches Patientenserum zu erzeugen, durch Mischen von 0,1 ccm Normalserum mit 0,1 ccm Toxinlösung ($^1/_5$—$^1/_{20}$ M. L. in physiologischer Kochsalzlösung) habe ich als Reaktion ein starkes Ödem der gesamten Bauchhaut (Ö!!), aber keine Nekrosen erhalten, deren Bildung anscheinend durch das im Normalserum mehr oder weniger enthaltene Antitoxin aufgehoben wird.

Da es mir immerhin schon auf Grund der bisherigen Beobachtungen wahrscheinlich geworden war, daß die nekrotisierende Wirkung der Diphtherieseren nicht auf spezifische Diphtherietoxinwirkung, sondern auf irgendwelche mit dem Krankheitsprozeß in Zusammenhang stehende Veränderung des Serums zurückzuführen war, so habe ich zunächst eine größere Reihe von Seren bei anderen Krankheitszuständen auf ihre „Nekrosewirkung“ geprüft.

Es folgten einige anginöse Erkrankungen, bei denen Diphtherie ätiologisch sicher nicht in Frage kam.

Diese Versuche ergaben, daß von 16 anginösen Erkrankungen bei 11 deutliche „Nekrosereaktion“ beobachtet werden konnte, und zwar verteilen sich die Fälle folgendermaßen:

Tabelle 2.

Nr.		Fälle	Nekrosen
1	Angina catarrhalis	II	I
2	Angina follicularis = lacunaris	IV	III
3	Angina necroticans	I	—
4	Tonsillarabszeß	I	I
5	Angina Plaut = Vincenti	III	II
6	Monocyten = Angina	I	I
7	Angina, unklar	IV	III

Es folgten Versuche mit Seren 4 Ruhrkranker — zweimal deutliche Nekrosebildung!

Auch diese Nekrosen waren in ihrem Aussehen in nichts zu unterscheiden von den typischen Nekrosen, die nach Intrakutaninjektion von Diphtheriepatientenserum entstanden.

Weiter versuchte ich Injektionen von Seren Tuberkulöser. Die beobachteten Reaktionen waren folgende:

Von 9 Tuberkulosekrankenseren (darunter 7 Fälle von Lungenphthise verschiedenen Grades und 2 Fälle chirurgischer Tbc.) erzeugten 6 eine deutliche Nekrose, 2 nur ein rotblaues Infiltrat, während das 9. Serum gar nicht reagierte. Das Aussehen der Tbc.-Reaktion weicht etwas ab von den bisher geschilderten: Wie aus den Abkürzungen hervorgeht, überwiegt ein rotblauer Farbton des Infiltrats. Eine vielleicht damit verwandte Eigenschaft von Tuberkulosenseren hat *Eberson* bereits 1926 im Intrakutanversuch beim Meerschweinchen festgestellt. Nach Injektion von 0,02 ccm Serum tuberkulöser Menschen und Meerschweinchen will er eine Reaktion beobachtet haben, die seines Erachtens auf eine (thermolabile, Toxin ähnliche) spezifische Substanz schließen läßt.

Von 3 Scharlachpatientenseren ergab nur 1 Serum eine Nekrose im Intrakutanversuch (abgek. IKV.).

Weitere Untersuchungen erstrecken sich auf *Pneumonien* und *1 Abszeß.*

Die beiden Pneumonien ergaben ebenfalls Reaktionen, und zwar weist eine Bronchopneumonie bei Grippe deutlich N auf, während eine kruppöse Form nur IR = Reaktion erzeugt, ähnlich wie das Serum eines Patienten mit *paranephritischem Abszeß.*

Es folgten 2 Fälle von Diabetes, die deutlich n = Bildung ergaben.

Weiterhin habe ich Seren von 2 Karzinomkranken im IKV. geprüft.

Trotz der Schwere des Zustandes beider Patienten fiel der IKV. negativ aus!

Einige Fälle von Gonorrhoe und Ulcus molle ergaben positive Intrakutanreaktion, ebenso ein Fall von Dermatitis.

Von 12 untersuchten Luetikerseren erwiesen 4 deutlich nekrosemachende Eigenschaften. Bemerkenswerterweise handelte es sich hier um frische Fälle, während die älteren (auch Paralyse) negativ reagierten.

Kontrollseren von 29 Normalen (teils von Gesunden, teils von nicht infektiös erkrankten Menschen mit Frakturen und Luxationen, von Wöchnerinnen und Graviden, sämtlich fieberlos), ergaben nur vereinzelt Nekrosen: 3 Normalseren n (2), Serum einer Graviden (mens VI) und einer Wöchnerin (mit latenter Lues) N (2) (vgl. *Markoff*).

Bei der Verwendung mannigfacher Kontrollseren habe ich nun ferner die meines Wissens erstmalig festgestellte Beobachtung gemacht, daß Seren von Erysipelkranken und von tuberkulösen Diabetikern ganz eigentümliche und deutlich unterscheidbare Reaktionen im IKV. ergeben. Die Reaktion nach Intrakutaninjektion solcher Seren tritt gewöhnlich etwas schneller ein, anderseits oberflächlicher als bisher geschildert, d. h. im wesentlichen ohne Infiltratbildung. Die Reaktionen ähneln vielleicht denen, wie sie *Uhlenhuth* und *Pfeiffer* nach Subkutaninjektion von dem sehr giftigen Rinderserum beobachtet haben.

Was zunächst die Seren von Erysipelkranken angeht, so zeigten die Injektionsstellen am ersten Tag nach Versuchsbeginn einen weißlich-violetten oder weiß-bläulichen, manchmal grau gescheckten, seltenerweise auch rötlich-blau gesprenkelten Fleck. Die Epidermis über dieser Stelle ließ sich als ein feines Häutchen abstreifen unter Hinterlassung eines feucht glänzenden, zirka fünfpfenniggroßen Epitheldefekts, der sich dann (infolge Sekundärinfektion?) in ein schmieriges Geschwür verwandelte. Blieb aber das zarte Häutchen erhalten, so entstand eine flache Nekrose mit geringer Schorfbildung. (Wbl. = weißbläulich.)

Von 21 Erysipelseren reagierten nur 5 negativ, bei 16 war eine deutlich spezifische Reaktion zu konstatieren.

Mit Seren von tuberkulösen Diabetikern habe ich eine ähnliche Reaktion festgestellt, und zwar bei 3 Patienten, z. T. nach erneuter Blutentnahme noch verstärkt: Am ersten Tag nach der Injektion entsteht ein weißer oder weißlich-gelber, seltener,

bläulich schimmernder Fleck, der Fünfpfenniggröße erreicht und sich am nächsten Tag gewöhnlich zu Schorf verwandelt hat, oder von einem scharf begrenzten Epitheldefekt abgelöst worden ist. Dies alles aber ohne wesentliche Infiltratbildung: —, wbl. = großer weißer Fleck mit bläulichem Schimmer ohne Infiltratbildung.

Tabelle 3.

Nr.	Tuberkulöse Diabetiker	Reaktion
1	Otto Sch., 49 J., geb. 24. 9. 77, gest. 29. 5. 28. Diabetes und exsudativ-kavernöse Lungenphthise, unregelmäßig remittierendes Fieber. Schneller Kräfteverfall. Anfang November	Wg. (1). N. (2)
2	Derselbe, einige Tage später, erneute Blutentnahme .	Wg. (1), Ns. (2)
3	Frau D., 59 Jahre, doppelseitige, exsudativ-kavernöse Lungenphthise, Diabetes mel., Sputum Tbc. + Blutzuckergehalt 0,226 mg %, dauernd hohes Fieber	W. (1)
4	Dieselbe, einige Tage später	Wbl. (1) n.
5	Klara N., 52 J., Tbc. pulm., Diabetes mel., unregelmäßiges remittierendes Fieber, Kachexie	Rbl. (1)

Aus der Gesamtheit dieser Versuche geht hervor, daß die nekrotisierende Wirkung des Serums keineswegs eine Eigenschaft ausschließlich des Diphtheriepatientenserums ist, sondern daß sie bei zahlreichen anderen infektiösen Erkrankungen, besonders solchen fieberhafter Natur — seltener bei nicht infektiösen Krankheiten, wie z. B. Diabetes, - zu beobachten ist. Wenn auch die Reaktionen z. T. ein anderes Aussehen als die typischen Diphtherienekrosen zeigten, so ist doch hervorzuheben, daß sie bei Ruhr und unspezifischen Anginen nicht von diesen zu unterscheiden war. Auf den bemerkenswerten Unterschied zwischen Reaktion der Seruminjektion und Toxinverdünnung habe ich oben schon hingewiesen. Halten wir damit zusammen, daß die Seren der Diphtherickranken auch nach reichlicher Antitoxinzufuhr und bis in die späteste Rekonvaleszenz hinein nekrotisierende Eigenschaften aufweisen, so wird es unwahrscheinlich, daß die Nekrosen etwas mit Diphtherietoxin zu tun haben. Dagegen scheint es, daß die nekrotisierende Wirkung des Serums zu den im Körper sich abspielenden Krankheitsprozessen in Beziehung steht. Daß anaphylaxieartige Vergiftungserscheinungen bei Tieren nach intravenöser und intraperitonealer Injektion von menschlichen Seren (z. B. *Castan:* Geisteskranker, *Syrenskij:* Infektionskranker) erklärt worden sind als „Gesamteiweißgehaltsschwan-

kungen", Störungen des „Säure-, Basengleichgewichts" sei hier gleich erwähnt (vgl. auch *Wells*!).

Der Intrakutanversuch scheint nur einen Krankheitsprozeß überhaupt anzuzeigen. Dafür spricht auch, daß von den von mir untersuchten Normalseren nur ein sehr geringer Prozentsatz die nekrotisierende Eigenschaft aufwies, daß ferner die Seren Geisteskranker, von Paralytikern und Karzinomatösen durchweg negativ reagierten. Ob und welcher Zusammenhang besteht zwischen dem positiven Ausfall des IKV. und einer beschleunigten Blutsenkung, habe ich noch nicht prüfen können.

Diese Versuchsresulte stehen im Widerspruch zu denen von *Harriehausen* und *Wirth*, welche nur bei je einem Fall von Meningitis und drei Fällen von Varizellen andersartige Nekrosen im IKV. fanden und deshalb die nekrotisierende Wirkung des Diphtheriepatientenserums als eine spezifische Reaktion, bedingt durch Diphtherietoxin, betrachteten.

Worauf die Differenz der Ergebnisse zurückzuführen ist, läßt sich nicht feststellen; vielleicht ist der jahreszeitliche Faktor von den bisherigen Experimentatoren nicht genügend beachtet worden.

Allerdings gestatten unsere Untersuchungen noch keineswegs den Schluß, daß es sich bei der nekrotisierenden Wirkung des Serums um eine unspezifische, mit Diphtherietoxin in keinem direkten Zusammenhang stehende Eigenschaft handelt. Es ist die Möglichkeit zu diskutieren, daß die bei den verschiedenen Infektionskrankheiten gefundene nekrotisierende Wirkung des Blutserums auf die Toxine der jeweiligen Krankheitserreger zurückzuführen sind, wofür das verschiedene Aussehen der Nekrosen bei den einzelnen Krankheiten angeführt werden könnte. Diese Möglichkeit muß um so eher erörtert werden, als *Uffenheimer* sowohl, wie auch *Harriehausen* und *Wirth* angeben, daß es ihnen gelungen sei, die Nekrosewirkung des Diphtheriepatientenserums durch spezifisches Antitoxin (Pferdeserum) zu neutralisieren. Es war daher notwendig, auch diese Versuche einer Nachprüfung zu unterziehen.

Der 2. Teil der Arbeit beschäftigt sich also mit der Natur der im Serum gefundenen „nekrotisierenden Stoffe". Es sind da vor allem zwei Möglichkeiten zu diskutieren:

1. Die nekrotisierende Wirkung beruht auf den im Serum kreisenden Toxinen der Krankheitserreger.

2. Sie beruht auf einer durch den Krankheitsprozeß bedingten Veränderung des Blutserums, wobei vor allem an das Auftreten toxischer Eiweißzerfallsprodukte zu denken wäre.

Von *Uffenheimer, Harriehausen* und *Wirth* wurde für die Diphtheriepatientenseren die Toxinnatur der nekrotisierenden Substanz bereits durch den Absättigungsversuch mit spezifischem Antitoxin geprüft. Die drei Autoren haben gefunden, daß die nekrotisierende Substanz der Diphtheriepatientensera durch Antitoxin abgesättigt wird, wodurch sie die Toxinnatur für bewiesen halten.

Bei der Durchsicht der Versuchsprotokolle von *Harriehausen* und *Wirth* tauchen jedoch Zweifel an der Schlußfolgerung auf, da genannte Autoren u. U. schon sehr schnell[1]) eine Abschwächung der nekrotisierenden Substanz oder ein gänzliches Verschwinden nach längerem Stehen beobachteten. Von *Uffenheimer* wird überhaupt nur über einen Absättigungsversuch berichtet. Um die Spezifität der Absättigungsversuche auch genau zu prüfen, haben wir verschiedene, nicht von Diphtheriekranken stammende Sera mit Diphtherieheilserum, Scharlachheilserum, manchmal auch mit Leerserum gemischt, das uns von den Behring-Serumwerken Marburg a. d. Lahn freundlichst zur Verfügung gestellt worden ist (vgl. dazu *Bingel*!).

Leider verfüge ich nur über einen Versuch mit Diphtheriepatientenserum, da eine Zeitlang unbehandelte Fälle von Diphtherie nicht mehr zur Verfügung standen. Dieser Versuch scheint die Resultate von *Harriehausen* und *Wirth* zu bestätigen, die folgenden Kontrollversuche zeigen jedoch, daß den Experimenten noch keinerlei Beweiskraft zukommt:

Ich mischte 0,2 ccm Patientenserum mit 0,1 ccm Serumverdünnung (1 : 500 oder 1 : 50) oder mit unverdünntem Serum (s. Tabelle!). Ich habe die Patientenseren deswegen mit verschiedenen Heil- und Leerserumkonzentrationen gemischt, um eine mutmaßliche Beteiligung des Verdünnungsmittels, nämlich der Kochsalzlösung, an der Absättigung zu kontrollieren, da wir einwandfrei beobachtet haben, daß manchmal schon gewöhn-

[1]) Nach *Harriehausen* und *Wirth:*

Erste Versuchsanordnung: *sofortige* Injektion des Patientenserums.

Zweiter Versuch: *dasselbe* Serum *nach* zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank.

Dritter Versuch: Injektion desselben Serums nach mehrtägigem Aufenthalt im Eisschrank (nicht immer durchgeführt).

liche Kochsalzlösung die nekrotisierende Eigenschaft des Patientenserums zum Verschwinden brachte.

Wie bereits bemerkt, beobachteten *Harriehausen* und *Wirth* (in ihrem „B-Versuch") oft Abschwächung oder völlige Vernichtung der nekrotisierenden Substanz des Serums *schon* nach 2stündigem Stehen im Brutschrank, was sie natürlich auf absättigende Wirkung des mehr oder weniger vorhandenen Antitoxins zurückführen. Zur Bindung von Toxin und Antitoxin soll nämlich nach *Morgenroth* eine beschleunigende katalytische Wirkung der *Subkutis* auf den Reaktionsverlauf bestehen, die bei intrakutaner Injektion wahrscheinlich nicht vorhanden ist und durch die Anordnung des B-Versuchs ersetzt werden soll.

Folgende Tabelle 4 auf S. 328 gibt eine Übersicht meiner Absättigungsversuche.

Leider standen eine Zeitlang zu wenig unbehandelte Diphtheriefälle zur Verfügung, so daß die beabsichtigten Versuche nicht ganz durchgeführt werden konnten. Als später wieder die unbehandelten Diphtheriefälle sich mehrten, bin ich auf Anraten von Herrn Professor *Friedemann* zu der von ihm eigens für diese Arbeit vorgeschlagenen „in vivo-Methode" (s. u. w.) übergegangen. Immerhin kann man an Hand der vorliegenden Tabelle folgendes feststellen:

In 4 Fällen, nämlich Phthise + Diabetes (2), Tonsillarabszeß (3), Angina (4) und Erysipel (7) wurde die Nekrosebildung trotz Einwirkung von Heil- und Leerserum nicht verhindert. Im übrigen sind die Resultate vollkommen regellos. Ein Erysipelkrankenserum (5) wird nur durch Diphtherieheilserum-, nicht dagegen durch Leerserumverdünnung abgesättigt, in 3 anderen Fällen, nämlich 2 Erysipelen (6, 9) und einer Angina (8), vermochten hingegen alle Sera die nekrotisierende Wirkung zu unterdrücken.

Dagegen erwies sich die Absättigung in vitro für die Prüfung von Diphtherie*toxin* als hervorragend geeignet; folgende Tabelle möge die von mir ausgeführte Toxinneutralisation wiedergeben. Die Toxin-Antitoxinmischungen habe ich nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank injiziert. Die Scharlachheilserum- und Pferdenormalserum-Verdünnungen habe ich in (dem Diphtherieheilserum) entsprechendem Verhältnis, also 1:1250, 1:12500 usw. hergestellt. Zuerst habe ich sämtliche Pferdeseren 1:500 verdünnt, so daß also die Diphtherieheil-

Tabelle 4.

Nr.		Pat. Serum unverdünnt 0,2 ccm	+ Di-heilserum	+ Leer-serum	+ Scharlach-heilserum	+ Erysipel-heilserum
1	Hilde F., 9 J., schwere Diphtherie. Krankheits-Beginn 2.8. Baz.-Bef. N.+. Behandlung 5.8. (Aufn.-Tag). 40000 A. E. und 50 ccm Streptokokkenheilserum, weiterhin täglich 2000 A. E., mäßige Temperaturerhöhung. Blutentnahme b. d. Aufnahme. Exitus 14. 8.	N (2)	+ 1 A. E.: ir. 2	nicht verwendet		
2	Otto S., vgl. Tab. 3, 1 Diabetes und Lungenphthise	Wbl. (1)	0,1 unverdünnt: Wbl. (1)	Wbl. (1)	nicht verwendet	
3	Kurt S., 18 J., Tonsillarabszeß, Di-Abstr. neg. Blutentnahme bei 38° K. T.	N (2)	0,01 unverdünnt: N (2)	N (2)	N (2)	nicht verwendet
4	Else L., 35 J., Angina, hohe Temperaturen, schweres Krankheitsgefühl, Di-Abstr. neg. Blutentnahme bei 39° K. T.	N (2)	0,01 unverdünnt: N (2)	N (2)	N (2)	nicht verwendet
5	Fr. H., 61 J., Oberschenkelerysipel, schneller, leichter Krankheits-Verlauf. Mittlere Temperaturen	rbl. N (2)	+0,1 (1 : 500) —	N (2)	nicht verwendet	
6	Marta S., 18 J., Ges.-Erysipel, leichter Krankh.-Verlauf, mäß. Temperaturen, Wa. R. neg.	rbl. n (1)	+0,1 (1 : 500) —	—	nicht verwendet	
7	Anna H., 61 J., Arteriosklerot. Demenz. Erysipel und Phlegmone d. rechten Unterschenkels. Hohe Temperaturen	rbl. n (1)	+0.1 (1 : 500) rbl. n (1)	rbl. n (1)	nicht verwendet	
8	Margarete Sch., 19 J., Angina, mittlere Temperaturen, leichter Krankheits-Verlauf, als Di-Verdacht eingel. Baz.-Bef. N. und R. neg.	rbl. n (1)	+ 1/10 A. E. (0,1): —	+ 0,1 unverdünnt: —	—	—
9	Georg W., 35 J., Mundbodenphlegmone, Ges.-Erysipel, hohe Temperaturen	Wbl. N (2)	+ 1/10 A. E. (0,1): —	+ 0,1 unverdünnt: —	—	—

Injektion stets nach ½ stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C.

serumlösung in 1 ccm eine A. E. enthielt (Serum 500fach). Diese Stammlösung brachte ich dann durch Mischen mit entsprechenden Mengen physiologischer Kochsalzlösung (1:2,5 usw.) bis zur gewünschten Verdünnung.

Injiziert wurde 0,1 Toxin- + 0,1 Serumverdünnung = 0,2 ccm!

Tabelle 5.

	10. 10.	11. 10.	12. 10.	13. 10.	Bemerkungen
1. Tier:	4/10 M. L. Toxin	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
Diphtherieheilserum	4/10 M. L. + 4/100 A. E.	—	—	—	Absättigung
	4/10 M. L. + 4/1000 A. E.	—	—	—	
	4/10 M. L. + 4/10 000 A. E.	J. r.	J. r. N.	N!	
2. Tier:	4/10 M. L. Toxin	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
Scharlachheilserum	4/10 M. L. + 0,1 (1. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	keine Absättigung
	4/10 M. L. + 0,1 (2. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
	4/10 M. L. + 0,1 (3. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
3. Tier:	4/10 M. L. Toxin	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
Leerserum	4/10 M. L. + 0,1 (1. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	keine Absättigung
	4/10 M. L. + 0,1 (2. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	
	4/10 M. L. + 0,1 (3. Verd.)	J. R.	J. R. N.	J. R. N!	

Tier 1 lebte noch 8 Tage, Tier 2 und 3 starben 2 Tage nach der Injektion (13. 10.).

Aus den Versuchen mit Patientenseren geht jedenfalls hervor, daß die Absättigungsmethode nicht ohne weiteres geeignet ist, die Diphtherietoxinnatur der nekrotisierenden Substanz im Serum zu erweisen. Offenbar wird bei dieser Versuchsanordnung die nekrotisierende Wirkung des Patientenserums auch durch unspezifische Einflüsse unterdrückt. Wir können deshalb auch den Versuchen von *Uffenheimer*, *Harriehausen* und *Wirth* keine Beweiskraft zuerkennen.

Da auf dem Wege der Absättigung in vitro die Frage somit nicht zu entscheiden war, bin ich dazu übergegangen, die Meerschweinchen z. T. durch intraperitoneale, z. T. intravenöse Injektion von Pferdeseren (Heil- und Leerserum) passiv zu immunisieren und nach 24 Stunden die Intrakutanprobe mit dem Patientenserum anzusetzen.

Es folgen zunächst 4 Versuche mit den Seren von Diphtheriekranken.

Im Falle 1 sieht es so aus, als ob das Diphtherieheilserum eine gewisse nekroseschwächende Wirkung zustande gebracht hätte, während sich das Scharlachheilserum als unwirksam erwies. Im Falle 2 und auch 3 war abenfalls eine gewisse Abschwächung vorhanden, doch vermochte in diesen Fällen auch

Tabelle 6.

Nr.	November	Patientenserum allein 0,2	Meerschweinchen, je 1 ccm intravenös od. intraperitoneal	
			Diphtherieheilserum	Scharlachheilserum
1	Herbert Br., 8 J., schwere Diphtherie, 39—40° K. T., stärkste Beläge bis zum harten Gaumen, kolossale Halsdrüsenschwellung. Baz.-Bef. R. +, Blutentnahme vor Heilseruminjektion (100000 A E. Kopenhagen). Einige Stunden später Exitus	N (3)	10 A. E.: n. (3)	unverdünnt: N. (3)
2	Erika A., 6 J., schwerste Diphtherie, Beginn 6. 11., Aufnahme 7. 11., kolossale sulzige, unscharf begrenzte Beläge bis zum harten Gaumen. Auch Uvula belegt. Verbackene Drüsenpakete am Kieferwinkel. Blutentnahme 7. 11., Behandlung: 40000 A. E. intravenös am 7. 11., danach 60000 A. E. intramuskulär. Exitus: 16. 11.	N (1)	20 A. E.: rbl. (2)	unverdünnt: —
3	Alwin G., 6 J., schwerste Diphtherie, Blutentnahme am Aufnahmetage. Therapie: 50000 A. E. intravenös, weitere 50000 A. E. intramuskulär. Kurze Zeit danach Exitus.	N (1)	20 A. E.: Rbl. (2)	unverdünnt: —
4	Irmgard L., 8 J., schwere Diphtherie, Baz.-Bef. N. +, R. +, Blutentnahme vor der Heilseruminjektion am Aufnahmetage	N (2)	20 A. E.: N. (2)	unverdünnt: —

das Scharlachheilserum, dem Versuchstier völlige Unempfindlichkeit gegen die Intrakutaninjektion zu verleihen.

In Fall 4 war eine Wirkung des Diphtherieheilserums nicht zu bemerken, während das Scharlachheilserum die Nekrosebildung verhinderte.

Trotz der enormen Mengen von Diphtherieantitoxin (10 bis 20 A. E. intravenös oder intraperitoneal) ist es in keinem dieser Tierexperimente gelungen, die Wirkung des Diphtheriepatientenserums völlig aufzuheben. Ja, in Fall 4 fehlte überhaupt bei dem diphtherieimmunen Tier die geringste abschwächende Wirkung, die man nach der Heilseruminjektion erwarten dürfte. Die Versuche mit Scharlachheilserum können allerdings nicht die Beweiskraft eines exakten Kontrollversuchs beanspruchen, da dasselbe in erheblich größerer Stärke injiziert wurde.

Ich führe nun eine Reihe von Versuchen an, bei denen von anderen Patienten stammende Seren injiziert wurden.

Tabelle 7.

Nr.		Patientenserum allein 0,2	Meerschweinchen, je 1 ccm intravenös oder intraperitoneal		
			Leerserum	Diphtherie heilserum	Scharlachheilserum
1	Hilde P., 22 J., Angina follicularis, Varicellen, mäßiges Fieber	N (3)		10 A. E.: n (3)	unverdünnt: —
2	Marg. G., 18 J., Angina follicularis, Baz.-Bef. (Di.) neg., leichtes Fieber, schnelle Besserung	N (1)		20 A. E.: N (2)	unverdünnt: —
3	Nn., Lungenphthise ante finem. Exsudativ-kavernöser Prozeß, beiderseitig, hohe Temperaturen	N (1)		20 A. E.: Rbl. (2) s.	unverdünnt: rbl. (1)
4	Erika Sch., 14 J., Scharlach, Exanthemstärke + + +, hohe Temperaturen. Blutentnahme vor der Heilseruminjektion	N (2)	unverdünnt: N! (2)	—	—
5	Hedwig M., Lungenphthise, einseitiger Prozeß links, exsudativ-kavernös, Wa. R. neg., unregelmäßig remittierendes Fieber	n (3)	N (3)	—	—
6	Max Br., 32 J., Tbc. pulm. product., einseitig, leichte Temperaturen	n (3)	N (3)	—	—
7	Eugen Sch., chron. Bronchitis, offene Tbc. pulm., Cavum links infraclaviculär. Hypertrophie des linken Ventrikels	N (3)	N! (3)	—	—
8	August D., 30 J., Tbc. pulm. et laryngis, leichte Temperaturen	N (3)	N! (3)	—	—
9	Linda K., 64 J., Urämie, chron. Nephritis, Cholangitis, Empyem. der Gallenblase. Exitus	n (3)	N! (3)	—	—
10	Hugo H., 60 J., Abszeß d. rechten Leistengegend, Wa. R. neg.	n (3)	N (3)	—	—
11	Karl K., 51 J., Grippe, T.-A.-Verdacht	N (3)	N (3)	—	—
12	Rudolf G., Ges.-Erysipel, Schüttelfrost, hohe Temperaturen	n (3)	N (3)	—	—
13	Hans Sch., 5 J., Meningitis tbc., Lumbalpunktat (also Liquor statt Blutserum intrakutan injiziert)! Exitus	n (3)		n (3)	n (3)

Alle diese Versuche habe ich im Monat November unternommen. Die Versuche 1 bis 3 zeigen dasselbe Bild, wie die Experimente mit Diphtheriepatientenserum. Auch hier eine leichte Abschwächung bei den mit verdünntem Diphtherieheilserum immunisierten Tieren, eine vollständige oder jedenfalls viel stärkere nach Immunisierung mit unverdünntem Schar-

lachheilserum. Die Fälle 4 bis 12 zeigen, daß sowohl unverdünnte Scharlachheil- wie auch Diphtherieheilseren die Versuchstiere gegen die nekrotisierende Wirkung von Seren (nicht an Diphtherie Erkrankter) völlig zu schützen vermögen. Im Gegensatz dazu zeigte sich Leerserumbehandlung der Versuchstiere völlig wirkungslos, ja bemerkenswerterweise wurde die nekrotisierende Wirkung der Patientenseren in der Mehrzahl der Fälle deutlich verstärkt. Die durch das Lumbalpunktat einer Meningitis tuberculosa hervorgerufenen Nekrosen schließlich wurden nicht beeinflußt. Ob es sich in unseren Versuchen wirklich um einen so auffallenden Unterschied zwischen Immun- und Normalpferdeseren handelt, möchte ich mit Rücksicht auf die verhältnismäßig geringe Zahl der untersuchten Pferdesera noch offen lassen. Es wäre natürlich auch möglich, daß zufällige individuelle Differenzen vorliegen. Allerdings ist zu erwähnen, daß sich das Immunserum vom Normalpferdeserum nicht nur durch seinen Gehalt an spezifischen Antikörpern, sondern auch durch die Größe seiner Globulinfraktion unterscheidet, und es wäre durchaus möglich, daß auf diesem verschiedenen Globulingehalt oder sonstigen noch unbekannten chemischen Differenzen die Verschiedenheiten unserer Resultate beruhen. Die Frage bedarf noch der Klärung.

Schließlich habe ich noch untersucht, wie die passive Immunisierung die Injektion von reinem Diphtherietoxin (verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung) beeinflußt.

Aus diesen Versuchen ging hervor, wie es nicht anders zu erwarten war, daß das Diphtherieheilserum imstande ist, die tierische Haut gegen Diphtherietoxinschädigung zu schützen. Allerdings sahen wir, daß auch das unverdünnte Scharlachheilserum die gleiche Wirkung hatte, während wiederum das Leerserum völlig wirkungslos war, im Gegenteil sogar verstärkend wirkte. Diese Versuchsreihe könnte nun zu der Vermutung Anlaß geben, daß die Wirkung des reinen unverdünnten Scharlachheilserums auf einem Gehalt an Diphtherieantitoxin beruhen könnte.

Die Tatsache jedoch, daß dieselbe Erscheinung auch bei den Versuchen mit den verschiedensten *Patientenseren* beobachtet wurde, läßt auch an die Möglichkeit denken, daß die intraperitoneale respektive intravenöse Injektion von Pferdeimmunserum (Scharlach- und Diphtherieheilserum) die Haut des Meerschweinchens gegen die nekrotisierende Wirkung verschiedener Stoffe unempfindlich macht.

Aus der Gesamtheit unserer Versuche ziehe ich den Schluß, daß weder mit der Absättigungsmethode in vitro, noch mit der Immunisierungsmethode der Beweis für die Toxinnatur der im Patientenserum enthaltenen nekrotisierenden Substanz zu erbringen ist.

Halten wir damit zusammen, daß die durch Diphtheriepatientenserum erzeugten Nekrosen völlig verschieden von den durch Diphtherie*toxin* erzeugten sind, daß das Diphtheriepatientenserum auch nach reichlicher Behandlung der Patienten mit Heilserum, sowie spät noch in der Rekonvaleszenz eine positive Reaktion im EKV. ergibt, ziehen wir schließlich die positiven mit den Seren anderer Patienten angestellten Versuche heran, so müssen wir es nicht nur für unbewiesen, sondern im höchsten Grade für unwahrscheinlich halten, daß das Diphtherietoxin mit der Versuchsanordnung von *Harriehausen* und *Wirth* im Serum Diphtheriekranker nachzuweisen ist. Unsere zahlreichen Kontrollversuche haben außerordentlich komplizierte Verhältnisse aufgedeckt, deren Analyse noch umfangreiche experimentelle Untersuchungen notwendig machen wird. Einstweilen ist es wohl am wahrscheinlichsten, daß die nekrotisierende Wirkung der Patientensera mit dem durch die Krankheiten veränderten Stoffwechsel in Zusammenhang steht — eine Auslegung, die allerdings vorläufig hypothetischer Natur ist.

Einige Tiere habe ich noch zur Prüfung von Seren Normaler und Geisteskranker benutzt, deren Blut ich bei 0°, 17° und 37° C gerinnen ließ. Die Gerinnungsdauer und die Temperaturänderungen zeigten keinerlei Einfluß auf die Reaktion, ebenso wenig der Nüchtern-, Hunger- oder Verdauungszustand der betreffenden Versuchspersonen. Nur einige, durch aufgeschüttelte Blutkörperchen getrübte Seren ergaben kleines blaurotes Infiltrat, woraus folgt, daß nur vollständig klares Serum für die Intrakutaninjektion verwendet werden darf.

Die Giftigkeit des menschlichen Blutserums ist schon früher mit anderer Methodik festgestellt worden.

Stern soll schon 1893 eine hohe Giftigkeit von Erysipelkrankenseren an weißen Mäusen festgestellt haben, und *Syrenskij* hat 1914 gefunden, daß Meerschweinchen durch einmalige intravenöse Injektion kleiner Mengen von Erysipelkrankenseren schockartig zugrunde gehen.

Während nach *Syrenskij* Normalseren erst bei Injektion von 0,5 ccm pro 100 g Körpergewicht des Meerschweinchens

tödlich wirken, töten Erysipelkrankenseren bereits in der halben Dosis, und die letale Dosis von Seren anderer Infektionskranker bewegt sich zwischen 0,3 und 0,4. Allerdings soll auch die Giftigkeit während ein und derselben Krankheit (z. B. Pneumonie) schwanken können. Daß ein Zusammenhang besteht zwischen diesen Entdeckungen und meinen Beobachtungen, ist wahrscheinlich. Allerdings weist *Uhlenhuth* (vgl. auch Arbeit von *Uhlenhuth-Händel* 1909) darauf hin, daß ein Vergleich der Wirkungen von intravenösen, intraperitonealen und andersartigen Injektionen nicht ohne weiteres zulässig ist, da die nekroseerzeugenden Stoffe eines Serums (bei subkutaner oder intrakutaner Injektion) sehr häufig sicher nicht identisch sind mit den die Allgemeingiftigkeit (bei intravenöser oder intraperitonealer Injektion) bedingenden Faktoren (vgl. auch *Pfeiffer*!).

Neuerdings berichten *Frey* und *Grünmandel*, daß nekroseerzeugende Wirkungen von Seren auf dem Gehalt an *Forßmann*schen Hammelbluthämolysinen beruhen können.

Bekanntlich lassen sich nach den Untersuchungen von *Forßmann* durch Immunisierung von Kaninchen mit Meerschweinchenorganen Hämolysine für Hammelblut erzeugen.

Solche „Hammelblut-Kaninchensera" sind, wie Untersuchungen ergeben haben (vgl. *Doerr, Weinfurter* usw., Literaturangaben bei *Frey, Grünmandel*), für Meerschweinchen außerordentlich giftig.

Wie *U. Friedemann* gezeigt hat, gehören die Hammelbluthämolysine des normalen Menschenblutserums ebenfalls dem *Forßmanntypus* an und werden deshalb (wenn auch in schwächerem Maße) für Meerschweinchen giftig sein.

Um nun festzustellen, ob die nekrotisierende Wirkung einiger von mir untersuchter Seren vielleicht auf der Gegenwart von *Forßmann*schen Antikörpern beruht, habe ich diese Sera vor der Intrakutaninjektion mit gekochten Meerschweinchenorganen oder Hammelblutkörperchen digeriert. Technische Angaben siehe bei *U. Friedemann*, Über heterophile Normalambozeptoren. (3 g Organe auf 15 ccm 0,85 % ige NaCl-Lösung, oder 5 % Hammelblutkörperchen in NaCl-Lösung, Patientenserum + Aufschwemmung 1:1 gemischt, eine halbe Stunde bei 37°, danach zentrifugiert, Injektat abpipettiert.)

Dadurch müßten die Hammelblutambozeptoren entfernt werden. Wie die folgende Tabelle zeigt, war es aber nicht möglich, die nekrotisierende Substanz durch diesen Eingriff aus den geprüften Seren zu entfernen, woraus ich schließen muß,

daß sie mit Forßmannschen Ambozeptoren nicht identisch ist. Gegen die Identität der nekrotisierenden Substanz mit dem Forßmannschen Ambozeptor spricht auch die Tatsache, daß erstere durch halbstündiges Erwärmen auf 56° fast ausnahmslos zerstört wurde, während die Forßmannschen Ambozeptoren diesen Eingriff vertragen. Ob in diesem Falle durch nachträgliches Hinzufügen von frischem Komplement die Nekrosen wieder auftreten, muß noch untersucht werden.

Es folgt nun eine Tabelle mit einigen Beispielen.

Tabelle 8.

Nr.	Patienten	Serum 0,15 allein	+ NaCl-Lösung 1 : 1	½ Stunde auf 37° erwärmt	+ Aufschw. 1 : 1 (Org. usw.)	½ Std. auf 56° erw.
1	Normalserum I.	—	—	—	R, J, n	—
2	Normalserum II.	—	—	—	r, i, N	—
3	Otto Sch., vgl. Tab. 3 und 4, 2 Diabetes und Lungenphthise.	Wbl, N	wbl, n	Wbl, n	Wbl, N!	—
4	Fr. B., Erysipel, seit langer Zeit Ulcera cruris und Varicen. Am lk. Unterschenkel vom Ulkus ausgehendes Erysipel, ferner Bronchitis, schnelle Besserung.	N!	N!	N!	N!	—
5	Louise Str., 75 J., Beinerysipel, leichte Temperaturen.	N	n	n	n	—
6	Frau Dg., 56 J., doppelseitige offene Exsudativkavernöse Lungenphthise u. Diabetes mel., dauernd remittierendes Fieber.	N wbl,	N wbl,	N wbl,	N wbl,	—

Meine Untersuchungen haben im wesentlichen folgendes ergeben:

1. Das im akuten Stadium von Diphtherie entnommene Patientenserum ruft in den meisten Fällen im IKV. Nekrosen hervor. Diese Eigenschaft ist im allgemeinen um so ausgesprochener, je schwerer die Diphtherieerkrankung ist.
2. Die nekrotisierende Substanz ist auch im Serum solcher Patienten nachzuweisen, die mit sehr großen Mengen Diphtherieheilserum behandelt worden sind, also sicherlich einen großen Antitoxinüberschuß im Serum besitzen.

3. Die nekrotisierende Eigenschaft besitzt auch das Serum solcher Patienten, deren Diphtherie Wochen zurückliegt. Besonders intensiv sind auch die Nekrosen von Patienten mit Spätlähmungen.
4. Auch bei anderen Erkrankungen besitzt das Blutserum nekrotisierende Eigenschaften. Sie wurden gefunden im Serum bei den verschiedenen Formen von Anginen (A. catarrhalis, follicularis, A. specifica, A. nekroticans, Monocytenangina), bei Ruhr, Tuberkulose, Lues, Gonorrhoe, Diabetes, Erysipel.
5. Die Seren Gesunder oder nicht an Infektionskrankheiten Leidender geben — von ganz geringen Ausnahmen abgesehen — keine Nekrosen.
6. Die durch Diphtheriepatientenseren erzeugten Nekrosen unterscheiden sich in ihrem Aussehen deutlich von den durch reines Diphtherietoxin hervorgerufenen. Sie stimmen in ihrem Aussehen überein mit den durch Anginen, Ruhr, Diabetes und Lues erzeugten, hingegen zeigen die bei Erysipel und „tuberkulösem Diabetes" gefundenen ein anderes Bild, nämlich keine Infiltratbildung; dagegen bläulich-weiße oder rötliche Fleckung.
7. Die nekrotisierende Wirkung des Diphtheriepatientenserums läßt sich durch Vermischen mit spezifischem Diphtherieantitoxin aufheben. Das Diphtherieheilserum wirkt aber auch oft auf die durch Erysipel- und Anginakranken-Serum hervorgerufenen Reaktionen neutralisierend.
8. Bei der Mischmethode in vitro erweisen sich auch Scharlachheilserum, Erysipelheilserum und sicher antitoxinfreies Pferdeserum manchmal als nekroselöschend.
9. Auch durch passive Immunisierung der Meerschweinchen mit Diphtherieheilserum läßt sich die nekrotisierende Wirkung des Diphtheriepatientenserums aufheben. Aber auch bei dieser Versuchsanordnung fehlt die Spezifität. In der gleichen Weise wie Diphtherieheilserum ist auch Scharlachheilserum wirksam, während Leerserum sich bemerkenswerterweise als nekroseverstärkend erweist. Wiederum aber sind Diphtherie- und Scharlachheilserum nicht nur Diphtheriepatientenserum gegenüber, sondern auch für andere Krankenseren „antinekrotisch".

10. Die nekrosebedingenden Stoffe werden nicht immer von Meerschweinchenorgan-Emulsionen oder Hammelblutkörperchen absorbiert, und die Seren bilden nach halbstündigem Erwärmen auf 56° meistens keine Nekrosen mehr, was gegen die Identität mit Forßmannschen Ambozeptoren spricht.

Nach der Gesamtheit dieser Versuche ist es im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß die nekrotisierende Eigenschaft des Diphtheriepatientenserums auf seinem Gehalt an Diphtherietoxin beruht. Das Diphtherietoxin ist entgegen sämtlichen bisherigen Behauptungen noch nicht im menschlichen Körper nachzuweisen.

Über die Natur der im Patientenserum enthaltenen nekrotisierenden Substanz lassen sich sichere Angaben noch nicht machen.

Somit steht der weiteren Bearbeitung des Problems ein großes Betätigungsfeld offen, und die Aussicht auf fruchtbringende und interessante Versuche ist ermutigend.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. *Friedemann* hat sich vorliegende Arbeit entwickelt und sich seines dauernden Interesses erfreuen dürfen, was in fördernder Beratung und in der Sorge für Belieferung mit dem gesamten Tiermaterial Ausdruck gefunden hat.

Herrn Prof. Dr. *Friedemann* sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

Literaturverzeichnis.

Abderhaldens Handb. der biol. Arbeitsmeth. Abt. XIII. Lief. 137. Beitrag von *Schick, v. Gröer, Kassowitz,* Methodik und Technik der Erforschung der normalen antitoxischen Diphtherieimmunität des Menschen. — *Aaser,* Über den Nachweis des Diphtheriegifts im Blut. Berl. kl. Wschr. 1911. Nr. 48. — *Beyer,* Diphtherie und Toxinnachweis im Blut. D. M. Wschr. 1912. Nr. 50. — *Bingel,* D. M. Wschr. 1919. S. 739. — *Deicher* und *Agulnik,* D. M. Wschr. 1927. Nr. 20, 29; *Deicher, Reye* Nr. 37. — *Eberson,* Identification of skin reakting substance in blood of tuberculous patients. — Proc. Soc. for exper. Biol. a. M. 1926. — *U. Friedemann,* Zum Stand der Serumtherapie. Kl. Wschr. 1922. 21; Med. Kl. 1922. 19; Kl. Wschr. 1928. 48: Scharlachproblem. — *Derselbe,* Über heterophile Normalambozeptoren. Bioch. Ztschr. Berlin 1917. — *Forßmann,* Bioch. Ztschr. 1911. 37. — *Finkelstein* und *Königsberger,* D. M. Wschr. 1927. Nr. 21 u. 29. — *Fränkel,* Diphtherie im Blut. M. M. Wschr. 1907. Nr. 1. — *Frei, Grünmandel, Forßmann*sches Antigen. Kl. Wschr. 1927. 34 u. 51. — *Harriehausen* und *Wirth,* Toxinbefunde im Blut. Ztschr. f. Kind. 1913. Bd. 7. — *Herz, Weichbrodt,* Serumtoxizität. Dt. M. Wschr. 1924. S. 1210. — *Kastan,*

Serumtoxizität Geisteskranker. Arch. f. Psychiatrie. 1926. Nr. 78. — *Kolle-Hetsch.* Bakteriologie. Berlin 1929. — *Lumière* et *Conturier,* Comptes rendus Acad. des Sciences. 1924. p. 218. Nr. 179. — *Lumière, Conturier* et *Dourjou,* Presse méd. 1925. Nr. 52. — *Mac Cenkey,* On the toxin Production of the Diphtheria Bacillus. The Journal of Hygiene. Cambridge. V. XII. 1912. — *Madsen,* Diphtherie, in *Kraus-Levaditi,* Handbuch I. — *Markoff,* Normalserenwirkung. Ztschr. f. Hyg. u. Inf. 1912. Bd. 72. — *Pfeifer,* Ztschr. f. Hyg. 1905. Bd. 51. — *Derselbe,* Ztschr. f. Hyg. 1906. Bd. 54. — *Pfeiffer-Albrecht,* Harntoxizität. Wien. Kl. Wschr. 1912. Nr. 15. — *Raebiger,* Das Meerschweinchen. Hannover 1923. — *Reye,* vgl. oben *Deicher.* — *Römer,* Über den Nachweis sehr kleiner Diphtherietoxinmengen. Ztschr. f. Immunität. Bd. 3. p. 208. — *Syrenskij,* Serumtoxizität b. Infektionskrankheiten. Ztschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 20. 1914. S. 343. — *Szontagh,* Über die Diphtherie und einige mit diesem Problem zusammenhängende Fragen. Jahrb. f. Kind. 1926. III. — *Uffenheimer,* Toxin im Blut von Diphtheriekranken. M. M. Wschr. 1906. S. 1607. — *Uhlenhuth,* Ztschr. f. Hyg. 26. 1897. S. 384. — *Uhlenhuth-Haendel,* Ztschr. f. Immunitätsforsch. 1909. Ztrlbl. f. Bakt. Beil. zu Abt. I. Bd. 49. — *Wells,* Die chemischen Anschauungen über Immunität. Übersetzt von Wigandt. Jena 1927.

Lebenslauf.

Ich, Erich Kurt Georg Neumann, evangelischer Konfession, Sohn des Kanzleidirektors Georg Neumann und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Schilling, bin am 8. Mai 1902 zu Spandau geboren. Im Jahre 1905 siedelten meine Eltern mit mir nach Berlin über, und mit dem 6. Lebensjahr trat ich in das Friedrich-Werdersche Gymnasium ein. Von Tertia ab besuchte ich die XIV. Zeppelin-Realschule und nach erlangter Obersekundareife die Kirschner-Oberrealschule, an der ich am 17. September 1921 die Schlußreifeprüfung bestand. Am 18. Oktober 1921 wurde ich auf der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin bei der Medizinischen Fakultät immatrikuliert. Nach der ärzlichen Vorprüfung verblieb ich in Berlin, um mein Studium mit dem am 13. September 1928 bestandenen ärztlichen Staatsexamen abzuschließen.

Ich war Medizinalpraktikant im Rudolf-Virchow-Krankenhaus und im Krankenhaus Neukölln, wo ich das praktische Jahr am 30. September 1929 beendete. Nach erlangter Approbation wurde ich Assistent im Kreiskrankenhaus Kalkberge-Rüdersdorf bei Berlin.